

THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DAS PERIPHERE VENÖSE
BLUTAMMONIAK BEI GESUNDEN
UND LEBERKRANKEN UND
SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH
THERAPEUTISCHE PHOSPHOLIPIDGABEN

Hans-Werner Raub



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0180

DAS PERIPHERE VENÖSE
BLUTAMMONIAK BEI GESUNDEN
UND LEBERKRANKEN UND
SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH
THERAPEUTISCHE PHOSPHOLIPIDGABEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Werner Raub
aus Dingelstädt/Eichsfeld

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privat-Dozent Dr. H. G. KNAUFF
Korreferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 2. 1966

GLIEDERUNG

A) EINLEITUNG

B) METHODIK

- 1) Ammoniakbestimmung mit einer nach Seligson-Bessman modifizierten Mikrodiffusionsmethode
- 2) Anstieg des Blutammoniaks in vitro
- 3) Blutentnahme und Phospholipid-Infusion

C) MATERIAL

- 1) Normalpatienten
- 2) Hepatitispatienten. Ergebnisse der üblichen Labortests
- 3) Einteilung der Zirrhosepatienten
- 4) Laborwerte der einzelnen Zirrhosepatienten

D) ERGEBNISSE

- 1) Formeln für die Signifikanzberechnung
- 2) Blutammoniak vor und nach Phospholipid-Infusion
 - a) bei Normalpatienten
 - b) bei Patienten mit Hepatitis
 - c) bei Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades

E) DISKUSSION

F) ZUSAMMENFASSUNG

EINLEITUNG

Anhand von Studien über den Einbau von markierten Plasmaphospholipidmolekülen in die Leber (13, 20) und im Zusammenhang mit Ergebnissen ähnlicher Versuche (15, 18) wurde darauf hingewiesen, daß über Phospholipide eine enge Beziehung zwischen Plasma und Leber bestehen müsse. HAHN und HEVESY (20) injizierten P^{32} -markierte Phospholipide, die auf biosynthetischem Wege in einem Tier gewonnen wurden, einem zweiten Tier und fanden, daß die markierten Phospholipidmoleküle das Plasma schnell verließen, um nach etwa 3 Stunden hauptsächlich in der Leber wieder zu erscheinen. Da sich innerhalb dieser Zeit der Gesamtbestand an Phospholipiden weder im Plasma noch in der Leber wesentlich änderte, lag der Schluß nahe, daß Phospholipidmoleküle rasch zwischen Leber und Plasma ausgetauscht werden.

Seit einigen Jahren werden Phospholipide mit einem hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zur Therapie verschiedener Krankheiten empfohlen (1, 12, 19, 21, 26, 45). Über den pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus dieser Stoffe ist bisher nur wenig bekannt.

Im Tierversuch konnte bei der durch Thioazetamid (TAA) geschädigten Rattenleber, bei der das histologische Bild je nach Dauer der Gifteinwirkung der akuten toxischen Hepatitis bzw. der Zirrhose gleicht (29), durch Phospholipidgabe eine Normalisierung der für die TAA-Vergiftung charakteristischen Aminosäurenveränderungen erzielt werden (31), insbesondere war ein Rückgang in der Glutaminkonzentration und ein geringer Anstieg der Aminosäuren des Ornithin-Zyklus im Serum zu beobachten. Aus diesen Befunden war vielleicht der Schluß auf eine Verbesserung im Ablauf des Harnstoffzyklus zulässig. Toxische Leberschäden der Ratte sind jedoch trotz ähnlicher histologischer Bilder mit menschlichen Lebererkrankungen nur schwer vergleichbar. Deshalb mußte der Frage, ob die genannten Ergebnisse auch klinisch bedeutsam sind, durch Untersuchungen am Menschen weiter nachgegangen werden.

Bei schweren Lebererkrankungen wie Hepatiden, bei Leberzirrhosen und im Coma hepaticum findet man häufig einen erhöhten Blutammoniakspiegel (3, 39, 44, 60). In diesen Fällen können Veränderungen im Stoffwechsel, z. B. eine Alkalose oder Acidose (56), oder Veränderungen im Ablauf des Harnstoffzyklus mit einem Anstieg oder Abfall des Blutammoniakspiegels einhergehen.

Es lag daher nahe, zu prüfen, ob nach Verabreichung von Phospholipiden Veränderungen im Ammoniakspiegel von Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis auftreten. Aus methodischen Gründen konnten dabei nur kurzdauernde funktionelle Einflüsse geprüft werden. Als Kontrollgruppe dienten stoffwechselgesunde Normalpersonen.

Der Ammoniakgehalt des Blutes wurde von uns mit einer nach Seligson und Bessman modifizierten Mikrodiffusionsmethode bestimmt.

5-10 ml Blut werden mittels thrombocid-benetzter Spritze aus der Cubitalvene des Patienten entnommen, eiskühlt transportiert und sofort verarbeitet. Je ein ml wird in je ein Mikrodiffusionsgefäß überführt, das ein ml einer gesättigten Kaliumkarbonatlösung enthält. Das Gefäß wird sofort mit einem Glasstöpsel verschlossen und auf einem Rotor angebracht, der 20 Mikrodiffusionsgefäße aufnehmen kann. Der Stöpsel ist mit einem Glasstab versehen, der in das Innere des Gefäßes hineinreicht, und dessen kugelförmig verdicktes Ende von einem Schwefelsäuretropfen benetzt ist. Die Zeit von der Entnahme des Blutes bis zum Beginn der Rotation beträgt 5-10 Minuten. Die Rotation erfolgt um eine waagerechte Achse, so daß sich das alkalisierte Blut gleichmäßig über die Gefäßwand ausbreitet und das Ammoniak in den Schwefelsäuretropfen diffundieren kann. Die Rotationsgeschwindigkeit ist auf 40 U/Min. eingestellt.

Noch während der Rotation wird 1,5 ml einer aus einem ml Kaliumtetradjodmerkurat (Lsg. A: Merck 9011) und einem ml NaOH (Lsg. B: Merck 9012) frisch bereiteten und mit Aqua bidest. auf 1 : 10 verdünnten Lösung von Nessler's Reagenz in eine Küvette (10 mm, Eppendorf 103) gefüllt.

Nach einer Rotationsdauer von 30 Min. wird der Glasstab in die Küvette getaucht und sorgfältig abgespült. Die optische Dichte der Lösung wird nach 10 Min. im Eppendorf-Photometer bei einer Wellenlänge von $\lambda = 436\text{nm}$ gemessen und der abgelesene Wert zu einer Testkurve in Beziehung gesetzt, die mit Hilfe von Ammoniumsulfatlösungen bekannter Konzentration gewonnen wurde.

Die Reinigung der Gefäße erfolgt durch gründliches Spülen mit verdünnter Salzsäure und dest. Wasser.

Bei den Versuchsmessungen wurden stets (bis auf drei Ausnahmen) Vierfachbestimmungen durchgeführt. Bei 80 Vierfachbestimmungen betrug die Standardabweichung im Durchschnitt 5,6 %. Wiederholte Zehnfachbestimmungen in Test- und Kontrollversuchen mit Ammoniumsulfatlösungen ergaben $s = 6,5 \%$.

Um die Fehlerbreite zu verbessern, wurde die Methode folgendermaßen modifiziert: Ein kleiner in den Boden des Mikrodiffusionsgefäßes eingeschmolzener Glaszylinder diente zur Aufnahme der Kaliumkarbonatlösung (Abb. I). Außerdem wurden in die Küvetten 2 ml statt 1,5 ml frisch bereiteter Nessler-Lösung gefüllt. Auch hier wurde die Fehlerbreite der Methode kontrolliert. Bei 5 Zehnfachbestimmungen mit Ammoniumsulfatlösungen lag die Standardabweichung zwischen 3,4 und 6,5 %, im Durchschnitt bei $s = 4,6 \%$. Bei 25 Blutammoniakbestimmungen betrug sie $s = 4,9 \%$.

Verschiedene Voruntersucher (9, 49, 59) hatten gefunden, daß der Ammoniakgehalt des Blutes nach Entnahme rasch zunimmt. Um dies zu prüfen, wurde eine Reihe von Vorversuchen unternommen. Wir konnten dies Verhalten nicht in

jedem Falle bestätigen. Das Blut wurde von uns eisgekühlt in einer Spritze aufbewahrt und in 5 Fällen 15, 30, 60 und 120 Min. nach Entnahme auf seinen Ammoniakgehalt untersucht. Dieser blieb im Blut zweier Stoffwechselgesunder und eines Leberzirrhosepatienten praktisch unverändert, während er in zwei Fällen, wo das Blut von Zirrhosepatienten stammte, innerhalb von zwei Stunden kontinuierlich von durchschnittlich 0,90 auf 1,15 Gamma/ml, also um etwa 25 % anstieg. Da bei unseren Versuchen die Zeit zwischen Blutentnahme und Beginn der Analyse nur wenige Minuten betrug, kann der Fehler durch nachträglichen Anstieg in vitro nicht groß sein.

Von sämtlichen Patienten wurden jeweils zwei Blutproben analysiert. Die Blutentnahmen geschahen stets morgens am nüchternen Patienten, und zwar in der Regel aus einer Vene im Bereich der Ellenbeuge, in wenigen Ausnahmefällen auch aus einer Vene im Bereich des Unterarms. Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme zur Bestimmung des Ausgangswertes wurden 3 Ampullen "Essentiale" der Firma Nattermann ¹⁾ mit 3 g Phospholipiden als wirksamer Substanz in 150 - 200 ml 5 %iger Lävuloselösung infundiert. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 10 - 12 ml pro Minute, die Infusionszeit 15 - 20 Minuten. Zwei Std. nach Beendigung der Infusion wurde die zweite Blutprobe entnommen.

Patienten

Die Ammoniakbestimmung wurde an insgesamt 52 Patienten durchgeführt. Darunter befanden sich als Kontrollgruppe 22 stoffwechselgesunde Normalpatienten, d.h. Studenten, Laborpersonal und stationäre Patienten ohne Leberkrankheiten und ohne wesentliche organische internistische Leiden, lediglich mit leichten funktionellen oder vegetativen Störungen. Die stationären Patienten wiesen bei den üblichen Laboruntersuchungen (Elektrophorese, Blutsenkung, Blutchemie usw.) normale Werte auf, hielten keine bestimmte Diät und bekamen keine wesentliche Medikation.

Von unseren 30 Patienten mit Lebererkrankungen hatten 6 eine Hepatitis, 24 eine Leberzirrhose.

Bei den 6 Patienten mit Hepatitis handelt es sich um akute Erkrankungen mit starker Erhöhung der Serumtransaminasen und der Bilirubinwerte (Tab. 5). Die Untersuchungen wurden in 4 Fällen auf dem Höhepunkt der Erkrankung durchgeführt, in zwei Fällen dagegen erst 1-2 Wochen darauf, als die Werte für Transaminasen und Bilirubin schon wieder zurückgingen.

1) Wir danken der Firma A. Nattermann & Cie., Köln-Braunsfeld, für die Überlassung ausreichender Mengen ihres Präparates.

Einteilung der Zirrhosepatienten

Unsere 24 Zirrhosekranken wurden in leichte (I), mittelschwere (II) und schwere Fälle (III) unterteilt (Tab. I). Als Einteilungskriterium war der Ausfall folgender Laborreaktionen maßgebend: Elektrophorese, Bromthaleintest, Prothrombinindex, Serumbilirubin und Takatareaktion.

Klinische und bioptische Befunde wurden ergänzend berücksichtigt. Eine Einteilung nach vorwiegend klinischen Gesichtspunkten war nicht möglich, da unsere Patienten von mehreren Stationen unserer Klinik, der ersten Medizinischen Universitätsklinik ¹⁾ und der Chirurgischen Universitätsklinik ¹⁾ stammten und die klinischen Angaben der verschiedenen Untersucher nicht nach einheitlichen Gesichtspunkten erhoben wurden.

Gruppe I (leichte Leberzirrhosen):

Die Patienten der Gruppe I befanden sich in gutem Allgemeinzustand; trotzdem waren teilweise bioptisch deutliche histologische Veränderungen nachgewiesen worden und auch die eine oder andere der angegebenen Laborreaktionen war schon deutlich pathologisch (Tab. 2).

Gruppe II

Für die Einteilung in Gruppe II stellten wir folgende Bedingungen: Gamma-Glob.: $\geq 24\%$, Bromthaleinretention: $\geq 25\%$, P.I.: $\leq 70\%$, Ges. Bil. i. Serum: $\geq 1,2\%$, Takata $\leq 70\%$. 3-5 dieser Bedingungen waren im allgemeinen erfüllt. 2 Patienten dieser Gruppe hatten deutlich erhöhte Serumtransaminasen (Tab. 3).

Gruppe III

Über die Mindestanforderungen zur Einreihung in Gruppe III informiert Tabelle 1. Ein Patient hatte stark, zwei weitere leicht erhöhte Serumtransaminasen (Tab. 4). Ein Patient (E.M.) befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Coma hepaticum, einem anderen war operativ eine portocavale Anastomose angelegt worden.

1) Wir danken der I. Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk) und der Chirurgischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. R. Zenker) für die Überlassung des Untersuchungsmaterials und der Krankengeschichten zur Auswertung.

ERGEBNISSE

Eine Übersicht über sämtliche Ergebnisse gibt Tabelle 6. Mittelwert, Standardabweichung und Stichprobenfehler des Mittelwertes sind angegeben. Ausgangswerte (Spalte I) und Werte nach intravenöser Gabe von 3 g Phospholipiden (Spalte II) sind einander gegenübergestellt. In Spalte III findet sich die Differenz der beiden Mittelwerte.

Um die Mittelwerte statistisch miteinander vergleichen zu können, wurde eine Signifikanzberechnung durchgeführt, und zwar nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{s_d} \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$\text{Dabei ist } s_d = \sqrt{\frac{s_1^2 (n_1 - 1) + s_2^2 (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Die beim Vergleich der Mittelwerte gewonnene Aussage war wegen der z.T. erheblichen Streuung der Einzelwerte in manchen Fällen nicht differenziert genug. Deshalb haben wir die Einzelwerte der jeweiligen Gruppen vor und nach Phospholipidgabe paarweise miteinander verglichen. Die Formel für die Signifikanzberechnung lautet dann

$$t = \frac{\bar{x}_D}{s_D} \sqrt{n} \quad \text{Dabei bedeutet } \bar{x}_D = \frac{\sum (x_2 - x_1)}{n} \quad \text{den}$$

Mittelwert der Differenzen zwischen den einander zugeordneten Einzelwerten x_1 und x_2

$$\text{und } s_D = \sqrt{\frac{\sum (x_D - \bar{x}_D)^2}{n-1}}$$

die mittlere Abweichung dieser Differenzen ($x_D = x_2 - x_1$) vom Mittelwert $\bar{x}_D$.

In Spalte IV (Tab. 6) ist die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Vergleich der Mittelwerte und in Spalte V für den paarweisen Vergleich der Einzelwerte angegeben. Signifikanzgrenze ist $p = 0,05$.

In Abb. II sind die Ergebnisse der Blutammoniakbestimmung bei Normalpersonen, Hepatitispatienten und Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades graphisch dargestellt.

Normalpersonen:

Bei unseren 22 Normalpersonen unterscheidet sich der Mittelwert des Blutammoniaks nach Gabe von 3 g Phospholipiden nicht wesentlich vom entsprechenden Nüchternwert. Der geringe Anstieg von 0,03 Gamma/ml ist nicht signifikant.

Hepatitispatienten:

Bei Patienten mit Hepatitis ist der Ausgangswert gegenüber dem stoffwechselgesunder Patienten leicht, aber nicht signifikant erhöht. Nach 3 g Phospholipiden steigt die Konzentration des Blutammoniakgehaltes an, doch sowohl beim Vergleich der Mittelwerte vor und nach Phospholipidgabe als auch beim Vergleich der einander zugeordneten Einzelwerte blieb p erheblich über 0,05.

Zirrhosepatienten:

Beim Gesamtkollektiv der Zirrhosepatienten lag der Ausgangswert signifikant über dem Ausgangswert der Normalpersonen. Nach Phospholipidgabe stieg der Ammoniakgehalt des Blutes signifikant an. (Irrtumswahrscheinlichkeit für den paarweisen Vergleich $< 0,0005$).

Die Aufgliederung nach Schweregrad ergab folgendes Bild:

Gruppe I (leichte Leberzirrhosen)

In der Gruppe I lagen Nüchternwert und der Wert nach Phospholipidzufuhr noch im Bereich der Norm. Bis auf zwei Ausnahmen stieg jedoch der Ammoniakgehalt des Blutes an, und beim Vergleich der zugeordneten Einzelwerte ergab sich eine statistisch signifikante Erhöhung. (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %).

Gruppe II (mittelschwere Leberzirrhosen)

In der Gruppe II unterschied sich der Nüchternwert signifikant vom Nüchternwert der Normalpersonen. Nach 3 g Phospholipiden war ein Anstieg um durchschnittlich 0,29 Gamma/ml zu beobachten. Der Unterschied zwischen den Werten vor und nach Phospholipiden ist statistisch gesichert. (Irrtumswahrscheinlichkeit für den Vergleich der Mittelwerte kleiner als 5 %, für den paarweisen Vergleich kleiner als 0,25 %).

Gruppe III (schwere Leberzirrhosen)

In der Gruppe III lag der Ausgangswert noch höher (bei 1,39 Gamma/ml),

der Anstieg des Blutammoniaks nach Phospholipiden entsprach ungefähr dem aus Gruppe II. Der Anstieg war beim Vergleich der einander zugeordneten Einzelwerte gerade signifikant (p war etwas kleiner als 0,05).

Bei zwei Patienten, die beide schon einen stark erhöhten Nüchternwert aufwiesen, war nach Phospholipiden keine weitere Veränderung im Verhalten des Blutammoniaks zu beobachten. Es handelte sich hier um einen Patienten im Präcoma-Coma und um einen anderen, dem operativ eine portocavale Anastomose angelegt worden war.

Insgesamt geht der Anstieg des Blutammoniaks dem Schweregrad der Erkrankung etwa parallel (Abb. III u. IV).

Das Ergebnis einer Blutammoniakbestimmung ist u. a. von zahlreichen methodisch bedingten Faktoren abhängig. Wie schon CONWAY (9) und nach ihm auch andere, z. B. SELIGSON (49) und ZÖLLNER (59) festgestellt haben, steigt der Ammoniakgehalt des Blutes nach Entnahme rasch an, vielleicht infolge Neubildung von Ammoniak aus gewissen Ammoniumverbindungen (60). Soweit aus der geringen Zahl unserer Versuche schon Schlüsse zulässig sind, können wir diesen Anstieg bestätigen.

Allerdings ging diese Veränderung bei uns langsamer vonstatten und war auch weniger ausgeprägt als bei den genannten Untersuchern. Wir führen dies auf den eisgekühlten Transport des Blutes und auf die Aufbewahrung bei niedrigen Temperaturen zurück, denn nach der RGT-Regel ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei tiefen Temperaturen herabgesetzt.

Aber nicht nur der Zeitpunkt der Verarbeitung und die Temperatur des Blutes oder der Reagentien (49) beeinflussen das Ergebnis, sondern auch die Art und Weise der Blutentnahme am Patienten. Bei einem Ammoniumtoleranztest entnahm STAHL, der über besondere Erfahrungen mit der Ammoniakbestimmung verfügt, Blutproben gleichzeitig aus verschiedenen Venengebieten von Zirrhosepatienten. Er fand im Cubitalvenenblut eine niedrigere Ammoniakkonzentration als im Blut einer weiter distal gelegenen oberflächlichen Vene. Der Autor glaubt, diese Unterschiede in der Höhe des venösen Blutammoniakspiegels dem jeweils verschiedenen Status des peripheren Kreislaufs zuschreiben zu können. Danach wären sogar Stärke und Dauer der Stauung bei der Blutabnahme für das Ergebnis einer Blutammoniakbestimmung von Bedeutung.

Schon aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß die Ammoniakbestimmung bereits methodisch mit verschiedenen Unsicherheitsfaktoren belastet ist. Die Ergebnisse sind daher immer mit Vorsicht zu bewerten.

Die Rolle des Ammoniaks im Stoffwechsel, seine Physiologie und Pathologie, sein Vorkommen im Blut und die Beeinflußbarkeit des Blutspiegels durch verschiedene Faktoren und Substanzen ist in einer Reihe von zusammenfassenden Darstellungen abgehandelt worden (2, 10, 22, 39, 44, 52). Hier seien nur diejenigen Fakten genannt, die uns zum Verständnis der vorliegenden Arbeit notwendig erscheinen.

Ammoniak entsteht nach heutiger allgemeiner Auffassung im Organismus

- a) in der Zelle beim Abbau von Aminosäuren und Nucleotiden,
- b) in der Niere zur Regulierung des Säuren-Basenhaushaltes (43) und
- c) im Intestinaltrakt durch Fäulnisprozesse bei der bakteriellen Zersetzung der Nahrungsproteine (37, 38) und des in den Verdauungstrakt diffundierenden Harnstoffs (22).

In der Leber wird es in einem zyklischen, energieverbrauchenden Prozeß in Harnstoff verwandelt (34). Im Blut liegt es in verhältnismäßig geringer Konzentration

vor (3, 14, 49, 50, 59). Zu einer Erhöhung der Ammoniakkonzentration im Blut kann es kommen

- 1) bei einer Leberzellschädigung, die wahrscheinlich eine schnelle und ausgiebige Harnstoffsynthese aus Ammoniak unmöglich macht und
- 2) wenn das Blut aus dem Verdauungstrakt, das normalerweise 8 mal mehr Ammoniak enthält als das Blut einer peripheren Vene (25), die Leber umgeht, sei es durch Ausbildung eines Kollateralkreislaufes, z.B. bei Leberzirrhose, sei es nach der operativen Anlegung einer portocavalen Anastomose.

In diesen Fällen können Blutungen ins Darmlumen oder eine reichliche Proteinmahlzeit (5, 32), Belastungen mit Ammoniumsalzen (55) oder mit anderen N-haltigen Substanzen den Ammoniakspiegel weiter ansteigen lassen, aber selbst bei Normalpersonen können Belastungen mit diesen Substanzen, wie übrigens auch verstärkte Muskeltätigkeit (48), zu einem, wenn auch nur vorübergehenden Ammoniakanstieg führen.

Außerdem gehen gewisse Erkrankungen mit einem erhöhten Blutammoniakspiegel einher, so z.B. gewisse Formen von Herzinsuffizienz, wo nach BESSMAN (6) eine Leberzellschädigung als Ursache des Ammoniakanstiegs nicht ausgeschlossen ist. Kurz vor dem Tode scheint es ebenfalls zu einem Ammoniakanstieg zu kommen (16, 44), wahrscheinlich infolge Hypoxie. Erwähnt seien in diesem Zusammenhang noch Befunde von erhöhtem Blutammoniakspiegel nach Gabe von best. Medikamenten, so auch nach Diamox (58).

Eine Senkung des Blutammoniaks wurde dagegen durch perorale Verabreichung von schwer resorbierbaren Antibiotika erzielt (37).

Die Verteilung von Ammoniak zwischen Blut, Körperflüssigkeiten und Gewebe ist vom pH-Wert abhängig. Bei einem Anstieg des pH-Wertes im Blut kommt es zu einem Abstrom von NH_3 in Liquor, Gehirn und Muskulatur (54, 56) und damit zu einem Absinken des Ammoniaks im Blut. Der pH-Wert des Blutes scheint auch für die toxische Wirkung des Ammoniaks mit entscheidend zu sein (57).

Geringe Erhöhungen des Blutammoniaks bleiben bei Zirrhosepatienten und bei Patienten mit Umgehungskreislauf lange Zeit kompensiert. Während der Kompensation beteiligen sich die peripheren Gewebe an der Ammoniakbindung (4). Erst größere Belastungen, z.B. eine Blutung ins Darmlumen, eine größere Ascitespunktion, eine reichliche Proteinmahlzeit, können zur Dekompensation führen und damit auch ein Coma, bei dem außer NH_3 auch andere Stoffwechselprodukte im Liquor erhöht sind (40), begünstigen.

Das Problem des peripheren venösen Blutammoniakspiegels ist sehr komplex, die Ergebnisse sind schwer zu interpretieren. Die Höhe des Ammoniakspiegels z.B. einer Vene im Bereich der Ellenbeuge ist abhängig von der peripheren Ammoniakbindung bzw. der peripheren Ammoniakabgabe, gleichzeitig aber auch von der Höhe des arteriellen Ammoniaks. Arteriellcs Ammoniak seinerseits enthält verschiedene Anteile: Einen aus der Vena hepatica, einen aus dem Umge-

hungskreislauf der Leber und einen dritten, der zum rechten Herzen zurückkehrt, nachdem er der peripheren Bindung entgangen ist. Möglicherweise kommt als weitere Quelle auch noch die Vena renalis in Betracht (43).

Die Bestimmung des venösen Blutammoniakspiegels gestattet daher nur begrenzte Aussagen.

Literatur-Angaben über die Höhe des normalen peripheren Blutammoniaks schwanken zwischen 0,1 und 1,2 Gamma/ml (3, 9, 14, 44, 59). Diese Differenzen sind wohl größtenteils methodisch bedingt. Die von uns angewandte Methode von SELIGSON und BESSMAN liefert im allgemeinen Werte zwischen 0,78 und 0,9 Gamma/ml (3 u. a.). Damit stimmen unsere an 22 nüchternen Normalpersonen gewonnenen Ergebnisse überein.

Bei der unkomplizierten Hepatitis wurden von anderen Autoren nur leicht erhöhte Nüchternwerte gefunden (Übersicht bei ZÖLLNER, 59). Auch unser Durchschnittswert von 0,87 Gamma/ml bei Hepatitiskranken ist gegenüber dem der Normalpersonen nur leicht erhöht.

Bei leichten Leberzirrhosen ist wegen der zahlreichen dem Organismus zur Verfügung stehenden Kompensationsmöglichkeiten ebenfalls noch keine Erhöhung des Blutammoniaks zu erwarten.

Anders verhält es sich bei mittleren und schweren Leberzirrhosen. Zwar kann auch hier der venöse Blutammoniakspiegel lange Zeit niedrig bleiben, im allgemeinen steigt er jedoch deutlich an (3, 40, 55). Wir fanden einen gegenüber dem Nüchternwert der Normalpersonen deutlich erhöhten Blutammoniakspiegel bei mittleren und schweren Leberzirrhosen, darunter bei einem Patienten im Präcoma-Coma und bei zwei Patienten mit portocavaler Shuntoperation.

Bereits zu Beginn der dreißiger Jahre wurden Cholinphospholipide zur Behandlung von Lebererkrankungen empfohlen. Die damaligen, ziemlich ungereinigten Präparate hatten verschiedene Nebenwirkungen, die eine breitere Anwendung verboten. Nachdem seit einigen Jahren hochgereinigte Phospholipidfraktionen zur Verfügung stehen, werden diese Stoffe heute erneut für therapeutische Zwecke verwendet. Verschiedene Autoren berichten über gute Erfahrungen bei Patienten mit Lebererkrankungen und bei experimentell erzeugten Leberschäden (1, 7, 11, 21, 23, 24, 26, 35, 36, 41, 42, 45). Man maß dabei dem besonders hohen Gehalt dieser Stoffe an mehrfach ungesättigten Fettsäuren große Bedeutung zu. Diese Vorstellungen blieben bisher jedoch ziemlich spekulativ. Über den speziellen Angriffspunkt oder den eigentlichen pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus dieser Präparate im Organismus existieren bisher keine brauchbaren Hypothesen.

Es war daher von Interesse, ob die Applikation dieser Stoffe zu einer Veränderung der Blutammoniakkonzentration führt, insbesondere, ob der bei schweren Leberschäden oft zu beobachtende hohe Blutammoniakspiegel gesenkt werden kann. Dabei sollten zunächst nur kurzdauernde funktionelle Einflüsse geprüft werden.

Bei gesunden Versuchspersonen blieb die Zufuhr von Phospholipiden ohne Einfluß auf das Blutammoniak. Dieses Ergebnis entspricht früheren Untersuchungen über den Einfluß von Phospholipiden auf die freien Plasmaamino­säuren bei gesunden Ratten (31) bzw. gesunden Versuchspersonen (33). Bei Lebergesunden scheinen die Phospholipide also keine nachweisbare Stoffwechselwirkung zu haben, zumindest was den Aminosäurestoffwechsel betrifft.

Anders verhält es sich bei Patienten mit Lebererkrankungen. Beim Gesamtkollektiv der Zirrhosepatienten stieg der Blutammoniakspiegel nach Phospholipidgabe deutlich an. Dieser Anstieg war in der Gruppe I (leichte Leberzirrhosen) noch gering, in den Gruppen II und III (mittlere und schwere Zirrhosen) aber sehr deutlich. Im Zusammenhang mit diesen Ergebnissen sind Untersuchungen von SEYBOLD interessant, der die Wirkung von 3 g Phospholipiden auf das Spektrum der freien Plasmaamino­säuren ebenfalls vor und zwei Std. nach Applikation prüfte (51).

Wie man seit einigen Jahren weiß, gehen Leberschäden mit charakteristischen Veränderungen einzelner freier Plasmaamino­säuren einher. Phenylalanin, Tyrosin (17, 28, 30), Methionin, wahrscheinlich manchmal auch Glutamin, Alanin, Serin und Threonin (30) können sich in hoher Konzentration im Plasma anhäufen. SEYBOLD berichtet von ähnlichen Ergebnissen bei den von ihm untersuchten Zirrhose- und Hepatitis-Patienten.

Nach 3 g Phospholipiden sei jedoch der Gesamt-Alpha-Aminostickstoff abgefallen, und zwar sowohl bei der Hepatitisgruppe, bei der der Ausgangswert normal war, als auch bei der Zirrhosegruppe mit pathologisch erhöhtem Ausgangswert. Bemerkenswert erscheint ein starkes Absinken der Glutaminkonzentration bei beiden Gruppen von Leberkranken. Insgesamt hatte SEYBOLD ein Absinken stark erhöhter Werte gefunden (mit Ausnahme von Phenylalanin und Tyrosin).

Die Veränderungen der freien Plasmaamino­säuren sind wegen der zahlreichen Beziehungen der einzelnen Aminosäuren zueinander und zum Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel schwer zu deuten. Möglicherweise werden die freien Aminosäuren in verstärktem Maße für den Energiestoffwechsel bereitgestellt, oder aber, nach Transaminierungsreaktionen und Umwandlung in Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels, zur Glycogensynthese verwendet. Dies würde den Konzentrationsabfall des Gesamtaminostickstoffs und den gleichzeitigen Ammoniakanstieg im Blut erklären. Allerdings ist bemerkenswert, daß gerade die glukoplastischen Aminosäuren, die besonders leicht in diesen Stoffwechselweg eingeschleust werden könnten, relativ wenig abfallen.

Vielleicht wird auch die Eiweißsynthese stimuliert. Das würde erklären, warum die essentiellen Aminosäuren mit verzweigten Kohlenstoffketten, Methionin und die basischen Aminosäuren, also Substanzen, die hauptsächlich

der Proteinsynthese dienen, am stärksten abfallen (51). SAKAI und Mitarbeiter (46) fanden bei Patienten mit Leberzirrhose nach Behandlung mit Phospholipiden einen Anstieg des Serumalbumins. Der Ammoniakgehalt im Blut wies aber auch hier eher eine steigende Tendenz auf.

Bei TAA-geschädigten Ratten war sowohl bei Kurzzeitversuchen, bei denen das histologische Bild der Hepatitis gleicht, als auch bei Langzeitversuchen mit zirrroseähnlichen Bildern ebenfalls ein Absinken der Glutaminsäurekonzentration beobachtet worden (31). Mit diesem Absinken ging gleichzeitig ein Anstieg gewisser basischer Aminosäuren einher. Daraus ergab sich die Frage, ob dies mit einer Verbesserung im Ablauf des Harnstoffzyklus einhergehen würde. Bei leberkranken Patienten sanken aber nach SEYBOLD neben den Glutaminwerten auch diese Basen ab. Zusammen mit unseren Ergebnissen (Ammoniakanstieg) bedeutet dies, daß eine spezifische Beeinflussung des Ornithinzyklus beim Menschen sehr unwahrscheinlich ist.

Abgesehen von der Möglichkeit eines gesteigerten Aminosäureumsatzes unter Phospholipiden ist noch eine andere Erklärung für den beobachteten Ammoniakanstieg zu diskutieren: SCHRADE und Mitarbeiter (47) fanden zwei Std. nach Injektion von polyensäurenreichen Sojabohnenphospholipiden, die den von uns verwendeten Phospholipiden in der Struktur gleichen, einen Anstieg der Ketokörper des Blutes, Beta-Oxybuttersäure und Aceton. Die Autoren glauben daraus auf eine Beeinflussung der Fettsäureumsetzung schließen zu können.

Das Vorkommen von Ketokörpern im Blut könnte mit einer geringen pH-Verschiebung des Blutes einhergehen, die wegen der pH-Abhängigkeit der Ammoniakverteilung im Organismus vielleicht zu einem leichten Ammoniakanstieg im Blut führt.

Bei der Vielzahl der möglicherweise den Blutammoniakspiegel beeinflussenden Faktoren sind unsere Ergebnisse schwer zu deuten. Insbesondere bleibt die Rolle der Phospholipide im Stoffwechselgeschehen auch weiterhin unklar. Ob diese Stoffe als Katalysatoren wirken (53), ob sie durch Mitbeteiligung am Aufbau von Zellgrenzflächen (8) die Membrandurchlässigkeit und damit den Stoffaustausch steigern, oder ob sie schließlich durch ihren leicht verfügbaren Energievorrat eine Folge von Reaktionen in Gang setzen, die von der erkrankten Leber sonst nicht geleistet werden, läßt sich nicht sagen. Auch über den therapeutischen Nutzen des verwendeten Präparates für die erkrankte Leber kann unsere Versuchsanordnung keine Auskunft geben. Wenn gewisse beim Leberkranken gestörte Partialfunktionen des Stoffwechsels, wie z.B. die Glukoneogenese oder die Proteinsynthese, durch die Zufuhr der energiereichen Phospholipide gesteigert würden, dann könnte dies für den Gesamtorganismus einen Vorteil bedeuten. Ob dies von Dauer ist und ob die Schädigung bzw. deren morphologisches Substrat dadurch beeinflußt

wird, bleibt sehr fraglich. Bei TAA-geschädigten Tieren konnten die degenerativen, morphologisch faßbaren Veränderungen in keinem Stadium der Vergiftung durch gleichzeitige Behandlung mit Phospholipiden gebessert werden, weder bei der akuten toxischen Hepatitis noch bei der chronischen TAA-Zirrhose (31). Es ist daher sicher verfrüht, die Phospholipide als Leberschutzstoffe zu bezeichnen.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Bei 22 stoffwechselgesunden Versuchspersonen, 6 Patienten mit Hepatitis und 24 Patienten mit Leberzirrhose wurde die Höhe des Blutammoniakspiegels nüchtern und zwei Std. nach intravenöser Applikation eines Phospholipidgemisches (Essentiale Nattermann ^R) mit Hilfe einer nach SELIGSON und BESSMAN modifizierten Mikrodiffusionsmethode bestimmt. Die Zirrhosepatienten wurden nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung in drei Gruppen unterteilt. Als Einteilungskriterium dienten die Höhe der Gamma-Globuline im Serum, die Bromthaleinretention, der Prothrombinindex, das Gesamtbilirubin im Serum sowie die Takatareaktion.
- 2) Bei Normalpersonen blieb der Ammoniakgehalt des Blutes vor und nach Phospholipidzufuhr gleich, während er bei Hepatitispatienten leicht, bei Zirrhosepatienten, insbesondere bei mittelschweren und schweren Fällen, signifikant anstieg.
- 3) Die Deutung dieser Ergebnisse ist schwierig. Aus der möglichen Verbesserung gewisser Partialfunktionen der Leber sind noch keine Schlußfolgerungen auf den therapeutischen Nutzen des Präparates zulässig.

ABBILDUNGEN UND TABELLEN

- Abb. I: Mikrodiffusionsgefäß
- Abb. II: Darstellung der einzelnen Ergebnisse
- Abb. III: Relation der Mittelwerte des Blutammoniaks zu den entsprechenden Gamma-Glob.-Werten
- Abb. IV: Mittelwerte des Blutammoniaks in Relation zu den entsprechenden Serumbilirubinwerten
-
- Tab. 1: Einteilung unserer 24 Zirrhosepatienten nach Schweregrad
- Tab. 2: Laborwerte von 11 Patienten der Gruppe I
- Tab. 3: Laborwerte von 8 Patienten der Gruppe II
- Tab. 4: Laborwerte von 5 Patienten der Gruppe III
- Tab. 5: Laborwerte von 6 Patienten mit Hepatitis
- Tab. 6: Übersicht über sämtliche Ergebnisse

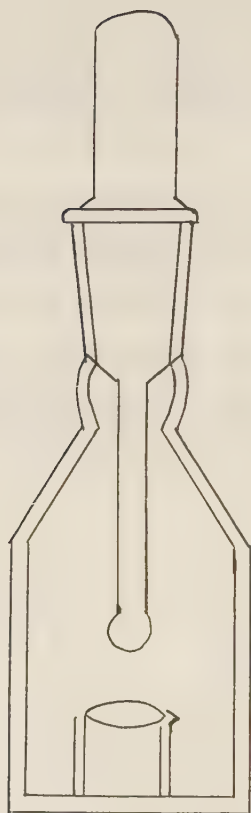


Abb. 1: Mikrodiffusionsgefäß (Maßstab 1:1) mit einem Einsatz zur Aufnahme von Kaliumcarbonat-Lösung

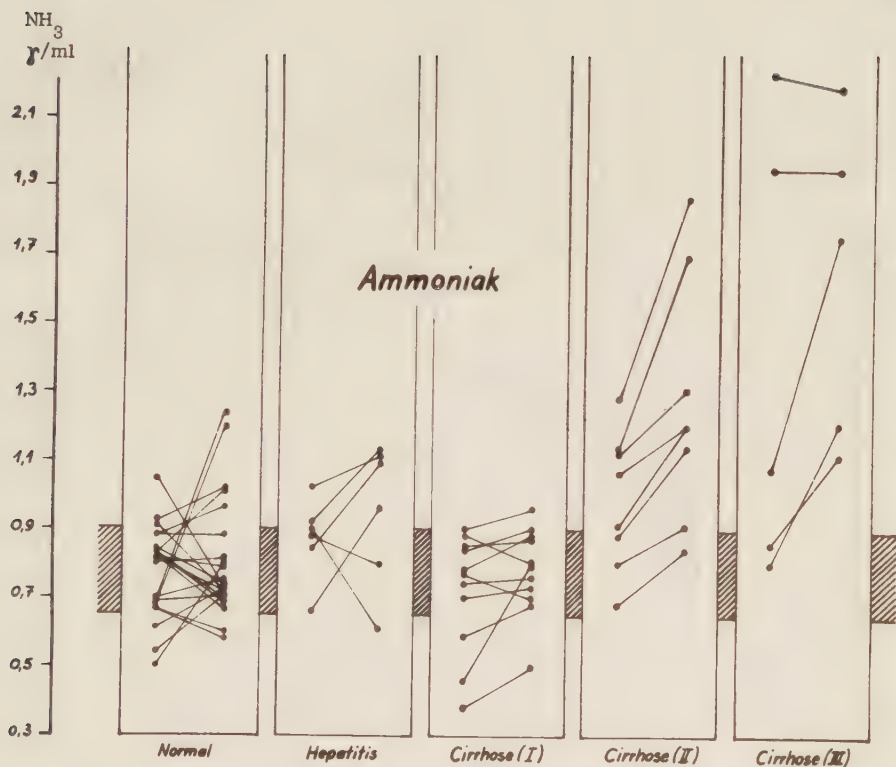


Abb. II: Verhalten des Blutammoniaks vor und 2 Std. nach Gabe von 3 g eines Phospholipidgemisches. Bei Normalpersonen fehlen charakteristische Veränderungen. Bei Patienten mit Hepatitis und mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades wird ein Anstieg beobachtet. Dieser ist bei schweren Fällen am deutlichsten (Grad II u. III). Der schraffierte Bereich gibt die Standardabweichung ($\pm s$) der Normalpersonen an.

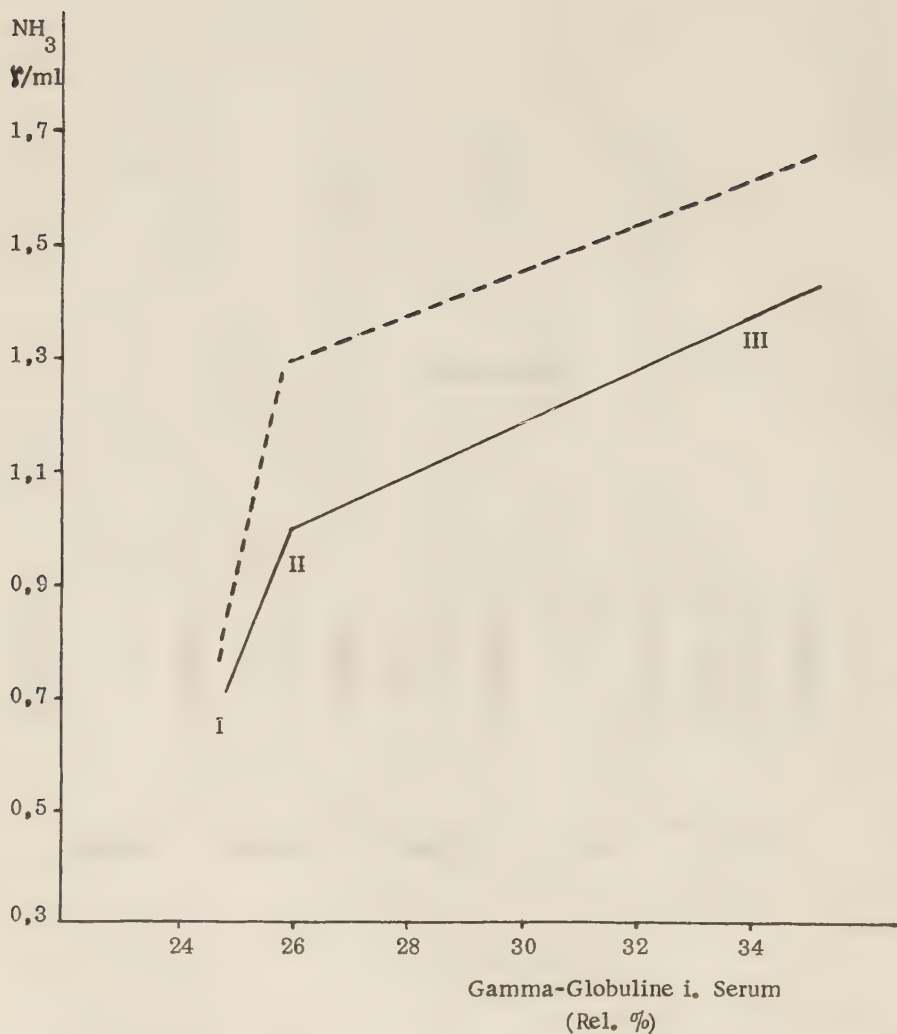


Abb. III: Mittelwerte des Blutammoniaks von 24 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades (Grad I - III) vor (—) und zwei Std. nach Gabe von drei g eines Phospholipidgemisches (----) in Relation zu den entsprechenden Gamma-Globulinwerten des Serums.

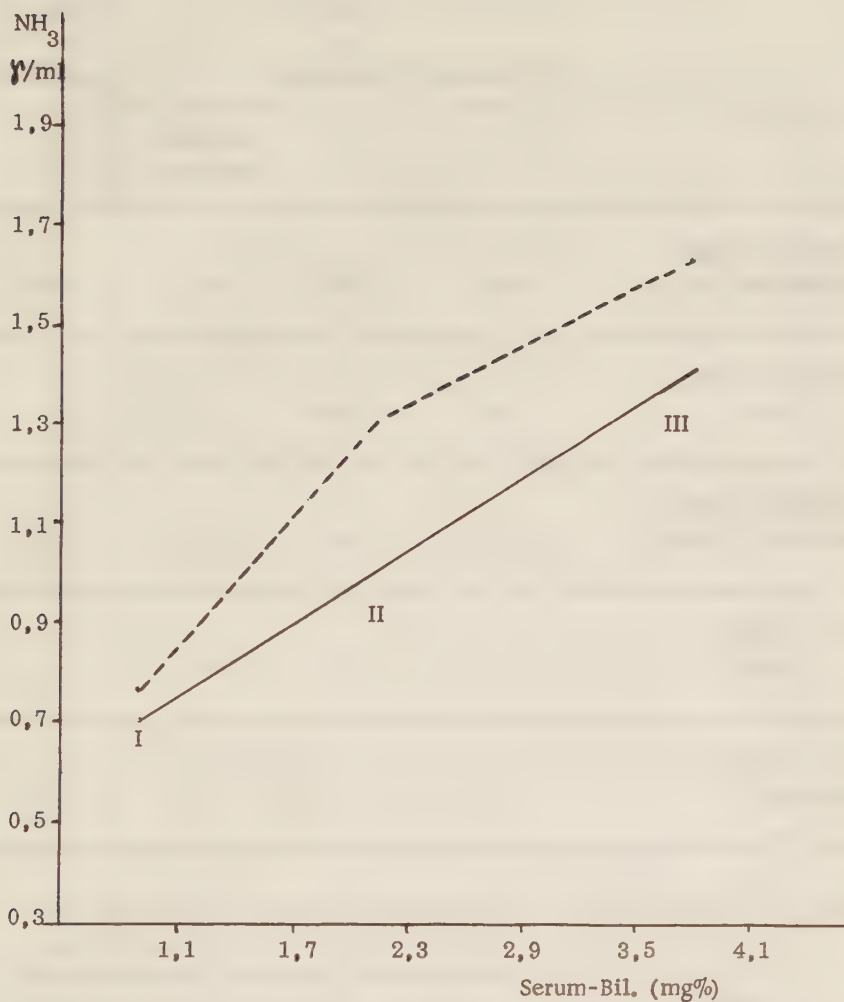


Abb. IV: Mittelwerte des Blutammoniaks von 24 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades (Grad I - III) vor (—) und zwei Std. nach Gabe von drei g eines Phospholipidgemisches (----) in Relation zu den entsprechenden Mittelwerten des Serumbilirubins.

	Leichte Fälle I (11 Patienten)	Mittelschwere Fälle II (8 Patienten)		Schwere Fälle III (5 Patienten)
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	Mindest- anforderung	$\bar{x}$
Gamma-Globuline im Serum (Rel. %)	24,5	25,7	30,0	34,6
Prothrombin-Index (in %)	74,6	63,5	60	56
Bromthalein-Retention nach 45 Min. (in %)	10,4	28,1	30	47,9
Takata-Reaktion (mg%)	80	70	60	-
Gesamtbilirubin im Serum (mg%)	0,9	2,17	2,0	3,8

Tabelle 1: Einteilung unserer 24 Zirrhose-Patienten nach Schweregrad. Bei allen 3 Gruppen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Gamma-Globuline in Rel. %, des Prothrombin-Index in % der Norm, der Bromthalein-Retention in %, der quantitativen Takata-Reaktion und des Serum-bilirubins in mg% angegeben. Die vorletzte Spalte gibt außerdem die Mindestanforderungen wieder, die zur Einstufung in Gruppe III erfüllt sein mußten.

Name	Alter	Geschl.	BSR	PI	Bil.	Takata	Alb.	alpha ₁	alpha ₂	β	gamma	SGOT	SGPT (WE)
J.M.	61	weibl.	7,1	69	0,40	90	41,0	6,5	14,2	15,5	23,0	-	-
M.K.	42	männl.	7,4	100	0,41	80	42,5	8,5	12,5	16,0	20,5	84	-
T.J.	55	männl.	-	68	0,44	100	50,0	4,5	11,5	14,5	19,5	-	-
F.E.	43	männl.	-	-	0,81	-	43,0	5,5	12,5	15,0	24,0	130	89
S.J.	39	männl.	8,0	75	1,62	100	50,0	4,5	10,5	14,5	20,5	-	-
S.S.	63	männl.	-	-	1,00	50	38,0	4,5	12,5	13,5	31,5	-	-
H.B.	71	männl.	-	90	1,47	100	43,0	8,0	12,5	14,0	22,5	-	-
R.W.	59	männl.	20,4	73	0,68	60	37,0	5,5	10,5	13,0	34,0	-	-
F.B.	65	männl.	-	-	0,62	60	48,0	6,0	10,0	14,0	22,0	-	-
F.E.	54	männl.	-	54	1,71	100	37,0	8,0	21,0	16,0	18,0	-	-
S.M.	63	weibl.	-	68	0,47	60	37,0	6,5	8,0	10,5	38,0	-	-
56			10,4	74,6	0,9	80	42,4	6,2	12,3	14,2	24,5		

Tabelle 2: Laborwerte von 11 Patienten der Gruppe I (leichte Leberzirrhosen).

Die Bromthalein-Retention in %, der Prothrombin-Index in % der Norm, das Serumbilirubin in mg%, die Werte der Elektrophorese in Rel. % und die Werte für die Serumtransaminasen sind angegeben.

Name	Alter	Geschl.	BSR	PI	Bil.	Takata	Alb.	alpha ₁	alpha ₂	β	gamma	SGOT	SGPT (WE)
H.T.	53	weibl.	37,9	69	1,64	80	37,0	7,5	10,5	13,5	31,5	137	159
K.G.	18	männl.	20,4	50	1,31	-	52,0	5,0	5,0	10,0	28,0	37	21
S.J.	46	männl.	10,2	68	1,20	-	49,9	3,1	8,2	14,8	24,0	36	25,9
S.G.	58	männl.	8,7	87	2,03	-	41,5	7,0	12,5	15,0	24,0	-	-
R.A.	67	männl.	-	58	4,51	-	46,7	4,7	8,6	15,0	25,0	141	152
K.L.	65	männl.	52,5	63	3,50	70	45,0	6,0	11,0	12,0	26,0	-	-
I.J.	63	männl.	-	50	1,20	70	45,0	5,5	12,5	14,5	22,5	-	-
S.F.	52	männl.	38,9	63,5	1,95	60	42,5	6,5	12,5	14,0	25,0	26	17
53			28,1	63	2,17	70	44,8	5,6	10,0	13,6	25,7		

Tabelle 3: Laborwerte von 8 Patienten der Gruppe II (mittlere Leberzirrhosen).

Die Bromthaleinretention in %, der Prothrombin-Index in % der Norm, das Serumbilirubin in mg%, die quant. Takata-Reaktion, die Werte der Elektrophorese in Rel. % und die Werte für die Serumtransaminasen sind angegeben.

Name	Alter	Geschl.	BSR	PI	Bil.	Takata	Alb.	alpha ₁	alpha ₂	ß	gamma	SGOT	SGPT (WE)
S.J.	55	männl.	-	60	3,68	-	44,5	5,5	9,0	11,0	30,0	56,8	79,0
S.J.	44	männl.	-	49	5,15	-	33,2	3,2	7,3	14,3	42,0	66,0	20,0
M.S.	71	weibl.	47,9	-	3,72	-	37,0	5,5	8,5	13,5	35,5	273,0	310,0
E.M.	63	männl.	-	-	4,15	-	46,3	8,2	5,1	9,1	31,3	71,2	49,2
S.F.	51	männl.	-	59	2,12	70	41,5	4,5	7,0	12,5	34,5	23,4	18,9
	57			56	3,76		40,5	5,4	7,4	12,1	34,6	97,8	95,4

Tabelle 4: Laborwerte von 5 Patienten der Gruppe III (schwere Leberzirrhosen).

Die Werte der Bromthalein-Retention in %, des Prothrombin-Index in % der Norm, des Serumbilirubin in mg%, der quant. Takata-Reaktion, der Elektrophorese in Rel. % und der Serumtransaminasen sind angegeben.

Name	Alter	Geschl.	PT	Bil.	Serum-Fe Alb.	alpha ₁	alpha ₂	β	gamma	SGOT	SGPT (WE)	
S.E.	23	weibl.	100	2,10	-	47,0	4,2	7,8	14,0	27,0	58,2	90,0
Z.J.	30	weibl.	57	19,70	-	43,0	8,8	5,4	13,3	29,5	1738,0	3328,0
T.M.	50	weibl.	56	16,50	242,0	42,0	4,7	6,2	12,1	35,0	574,0	646,0
S.A.	43	männl.	59	6,60	138,0	52,2	8,6	9,4	11,8	18,0	124,2	123,0
S.G.	27	weibl.	-	39,9	-	45,0	7,1	9,1	15,4	23,4	1383,5	1468,5
M.D.	31	männl.	51	10,7	382,0	55,2	6,9	7,4	13,4	18,0	336,4	579,3
	34		64	15,9	254,0	47,4	6,5	7,5	14,8	25,1	702,3	1039,1

Tabelle 5: Laborwerte von 6 Patienten mit Hepatitis.

Der Prothrombin-Index in % der Norm, das Serumbilirubin in mg%, das Serumalbumin in g%, die Werte der Elektrophorese in Rel. % und die Werte für die Serumtransaminasen sind angegeben.

		I			II			III	IV	V
	n	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}_2 - \bar{x}_1$	p_1	p_2
Normal- personen	22	0,77	0,13	0,028	0,81	0,18	0,038	0,04	0,25	0,25
Hepatitis	6	0,87	0,12	0,049	0,95	0,21	0,085	0,08	0,25	0,25
Zirrhosen insges.	24	<u>0,95</u>	0,41	0,084	1,13	0,46	0,093	0,18	0,10	0,001
davon:										
Grad I	11	0,72	0,17	0,052	0,78	0,13	0,039	0,06	0,20	0,05
Grad II	8	<u>0,98</u>	0,20	0,070	1,27	0,36	0,126	0,29	0,05	0,0025
Grad III	5	<u>1,39</u>	0,67	0,298	1,65	0,47	0,210	0,26	0,25	0,05

Tabelle 6: Konzentration des Blutammoniaks bei 22 Normalpersonen, 6 Patienten mit Hepatitis und 24 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlichen Schweregrades vor (Spalte I) und 2 Std. nach i. v. Gabe von 3 g Phospholipiden (Spalte II). Mittelwerte ($\bar{x}$) in $\mu\text{g/ml}$ Blut, Standardabweichungen (s) und mittl. Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sind angegeben. Nur bei den Zirrhosegruppen II und III lag der Ausgangswert (Nüchternwert) signifikant über dem Ausgangswert der Normalpersonen. (Die Werte sind in Spalte I unterstrichen). Nach Phospholipiden stieg das Blutammoniak an. In den Spalten IV und V findet sich die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Signifikanz des Unterschiedes der vor und nach Phospholipidapplikation ermittelten Werte, und zwar in Spalte IV für den Vergleich der Mittelwerte und in Spalte V für den paarweisen Vergleich der Einzelwerte.

Zum Abschluß der vorliegenden Arbeit möchte ich dem Oberarzt an der Medizinischen Klinik der Universität Marburg, Herrn Priv.-Doz. Dr. Hans-Georg KNAUFF, herzlich danken für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung, die er mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit zuteil werden ließ.

Dem Direktor der II. Medizinischen Klinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. Dr. Gustav BODECHTEL, danke ich sehr für die Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Airo, R.; G. Gianelli; D. Ebbli; U. Grandini:
Phospholipide in der Behandlung von Leberleiden. *Med. heute*
10 (1961) 16
- 2) Bessman, S.P. and A.N. Bessman:
The role of ammonia in clinical syndroms. *Ann.Int. Med.* 44 (1956) 1037
- 3) Bessman, S.P. and A.N. Bessman:
The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an
hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J.Clin.Invest.* 34 (1955) 622
- 4) Bessman, S.P. and J.E. Bradley:
Uptake of ammonia by muscle. Its implications in ammoniagenic coma.
New Engl.J. Med. 253 (1955) 1143
- 5) Bessman, A.N.; G.S. Mirick; R. Hawkins:
Blood ammonia levels following the ingestion of casein and whole blood.
J.clin.Invest. 37 (1958) 990
- 6) Bessman, A.N. and Evans, J.M.:
Blood ammonia in congestive heart failure. *Am.Heart J.* 50 (1955) 715
- 7) Bross, W.; T. Orlowski; R. Badura:
Zur Therapie von experimentellen Leberschäden. *Zbl.Chir.* 87 (1962) 1765
- 8) Brückel, K.W. und H. Jobst:
Die Hyperphosphatidämien. *Acta Hepatosplenologica* 7 (1960) 196
- 9) Conway, E.J. and A. Byrne:
An absorption apparatus for the microdetermination of certain volatile
substances. 1) The microdetermination of ammonia. *Biochem. J.* 27 (1933)
419
- 10) Duda, G.D. and P. Handler:
Kinetics of ammonia metabolism in vivo. *J.Biol.Chem.* 232 (1958) 303
- 11) Eger, W.:
Über den neuesten Stand der nekrotropen Leberschutzstoffe.
Med. Welt 29 (II), (1960) 2249
- 12) Eikermann, H.:
Sonderstellung und Therapie der Atherosklerose im arteriosklerotischen
Krankheitsgeschehen. *Fortschr. Med.* 74 (1956) 381
- 13) Entenman, C.; I.L. Chaikoff and D.B. Zilversmit:
Removal of plasma phospholipides as a function of the liver; the effect of

exclusion of the liver on the turnover rate of plasma phospholipides as measured with radioactive phosphorus. J.Biol.Chem. 166 (1946) 15

- 14) Fahey, J.L.:
Toxicity and blood ammonia rise resulting from intravenous amino acid administration in man; The protective effect of l-arginine. J.clin.Invest. 36 (1957) 1647
- 15) Fishler, M.C., C. Entenman; M.L. Montgomery and I.L. Chaikoff;
The formation of phospholipid by the hepatectomized dog as measured with radioactive phosphorus. J.Biol.Chem. 150 (1943) 47
- 16) Fuld, H.:
Über die diagnostische Verwertbarkeit von Ammoniakbestimmungen im Blut. Klin.Wschr. 12 (1933) 1364
- 17) Gerok, W.:
Quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Serum bei Erkrankungen der Leber. Dtsch. Med. Wschr. 88 (1963) 1188
- 18) Goldman, D.S.; I.L. Chaikoff; W.O. Reinhardt; C. Entenman and W.G. Dauben;
Site of formation of plasma phospholipides studied with C¹⁴-labeled palmitic acid. J.Biol.Chem. 184 (1950) 727
- 19) Gregl, A.:
Leberschutztherapie in der Behandlung des Strahlensyndroms. Ärztl. Praxis 10 (1958) 749
- 20) Hahn, L. and G. Hevesy:
Phosphatide exchange between plasma and organs. Nature 144 (1939) 204
- 21) Hartmann, F. und R.G. Hess:
Untersuchungen über die Bedeutung des Lecithin im Fettstoffwechsel an der experimentellen Fettleber der Ratte. Dtsch. Z. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkr. 18 (1958) 155
- 22) Haefeli, W.; A. Hürliman und H. Staub;
Zur Pathophysiologie des Ammoniakstoffwechsels. Bedeutung der bakteriellen Ureasewirkung im Intestinaltrakt für die Hyperammoniämie bei portocavalem Shunt. Med. Klin. 17 (1962) 696
- 23) Kautsch, E.:
Akute Leberkrankheiten. Therapiewoche 11 (1961) 420
- 24) Kautsch, E.:
Beurteilung und Behandlung der Leberverfettung. Med.Mschr. 16 (1962) 242

- 25) Kirk, E.:
Aminoacid and ammonia metabolism in liver disease. Acta Med. Scand.
(Suppl.) 77 (1936) 1
- 26) Klein, H.:
Über die Behandlung von Leberkrankheiten, insbesondere der akuten und
chron. Hepatitis sowie der Zirrhose. Münchn. Med. Wschr. 102 (1960) 1278
- 27) Knauff, H.G.:
Das Coma hepaticum und seine Behandlung. Münchn. Med. Wschr. 105
(1963) 27
- 28) Knauff, H.G.; H. Selmair und A. Reitlinger:
Untersuchungen über die freien Aminosäuren in Harn und Blutplasma von
Gesunden und von Leberkranken. Klin. Wschr. 38 (1960) 812
- 29) Knauff, H.G.; A. Georgii; K. Matzen und E. Hardy:
Der Einfluß toxischer Leberschäden auf das Spektrum der freien Blutamino-
säuren. Klin. Wschr. 41 (1963) 441
- 30) Knauff, H.G.; D. Seybold und B. Miller:
Die freien Plasmaamino-säuren bei Leberzirrhose und Hepatitis.
Klin. Wschr. 42 (1964) 326
- 31) Knauff, H.G.; A. Georgii und K. Matzen:
Der Einfluß von Choliphospholipiden auf das Spektrum der freien Plasma-
amino-säuren bei toxischen Leberschäden. Klin. Wschr. 41 (1963) 915
- 32) Knauff, H.G.; D. Seybold und A. Kanters:
Freie Plasmaamino-säuren und Blutammoniak nach oraler Proteinzufuhr.
Untersuchungen bei Gesunden und bei Patienten mit Leberzirrhose.
Klin. Wschr. 43, 382 (1965)
- 33) Knauff, H.G.; D. Seybold und H.W. Raub:
Freie Aminosäuren und Blutammoniak bei Patienten mit Leberzirrhose
und Hepatitis nach therapeutischer Zufuhr von Cholinphospholipiden.
Gastroenterologie 3 (1965) 81
- 34) Krebs, H. und K. Henseleit:
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 210 (1932) 33
- 35) Küchmeister, H.:
Die moderne Behandlung diffuser Leberparenchymerkrankungen.
II. Diätetische und medikamentöse Behandlung. Ärztl. Praxis 6 (1954)
Heft 18, S. 3

- 36) Kuntz, E.:
Über Leberveränderungen durch Tuberkulose. Beitr. klin. Tbc 123 (1960) 26
- 37) Martini, G. A.; G. Strohmeier und W. Dölle:
Die Behandlung des Lebercomas mit antibiotischen Mitteln.
Medizinische (1959) 2549
- 38) Martini, G. A.; E. A. Phear; B. Ruebner and S. Sherlock:
The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects;
relation to methionine toxicity. Clin. Sc. 16 (1957) 35
- 39) Martini, G. A.:
Die Bedeutung des Blutammoniaks für die Entstehung des Lebercomas.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1351
- 40) Müting, D.:
Untersuchungen zur Pathogenese des Coma hepaticum. Med. Welt 1962, 1081
- 41) Nissen, K.:
Zur Therapie der akuten Hepatitis epidemica und der Hepatose.
Landarzt 37,1 (1961) Heft 9, S. 337
- 42) Orłowski, T.:
Essentielle Phospholipide in der Behandlung des mech. Ikterus.
Med. Mschr. 17 (1963) 510
- 43) Pitts, R. F.:
Renal production and excretion of ammonia. Am. J. Med. 36 (1964) 720
- 44) Rissel, E.; N. Stefenelli u. F. Wewalka:
Über den Ammoniakgehalt des Blutes bei Leberkrankheiten.
Wien. klin. Wschr. 69 (1957) 172
- 45) Rottini, E.; F. Bazzanella, G. Marri; A. Venerando:
Zur Behandlung verschiedener Formen von Leberinsuffizienz mit "essentiellen"
Phospholipiden. Med. Mschr. 17 (1963) 28
- 46) Sakai, Y.; T. Sekihara u. M. Sano:
Zur intravenösen Behandlung von Lebercoma und Zirrhose mit Essentiale 303.
Therap. Umsch. 19 (1962) 377
- 47) Schrade, W.; R. Biegler u. E. Böhle:
Die Veränderungen der essentiellen Fettsäuren des Blutes bei verschiedenen
Krankheiten, ihre Bewertung und ihre Bedeutung für die Ernährung.
Schweiz. med. Wschr. 89 (1959) 117
- 48) Schwartz, A. E.; W. Lawrence jr. and K. E. Roberts:
Elevation of peripheral blood ammonia following muscular exercise.
J. clin. Invest. 36 (1957) 927

- 49) Seligson, S. and H. Seligson:
A microdiffusion method for the determination of nitrogen liberated as ammonia. *J. lab. clin. Med.* (1951) 324
- 50) Seligson, D. and Hirahara, K.:
The measurement of ammonia in whole blood, erythrocytes and plasma. *J. lab. clin. Med.* 49 (1957) 962
- 51) Seybold, D.:
Dissertation (im Druck)
- 52) Sherlock, S.:
Pathogenesis and management of hepatic coma. *Am. J. Med.* 1958, 805
- 53) Simon, K.:
Leberkrankheiten und Stoffwechsel. *Med. Mschr.* 17 (1963) 288
- 54) Stabenau, J. R.; K. S. Warren and D. P. Rall:
The role of pH gradient in the distribution of ammonia between blood and cerebrospinal fluid, brain and muscle. *J. clin. Invest.* 38 (1959) 373
- 55) Stahl, J.:
Studies of the blood ammonia in liver disease: its diagnostic, prognostic and therapeutic significance. *Ann. Int. Med.* 58 (1963) 1
- 56) Warren, K. S. and D. G. Nathan:
The passage of ammonia across the blood-brain-barrier and its relation to blood pH. *J. clin. Invest.* 37 (1958) 1724
- 57) Warren, K. S.:
The differential toxicity of ammonium salts. *J. clin. Invest.* 37 (1958) 497
- 58) Webster, L. T. jr. and C. S. Davidson:
Production of impending hepatic coma by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 91, 1 (1956) 27
- 59) Zöllner, N. und P. Birk:
Die Bestimmung des Blutammoniaks und ihre Ergebnisse bei Leberkrankheiten. *Klin. Wschr.* 36 (1958) 570
- 60) Zöllner, N.:
Über das Verhalten des Blutammoniaks und seiner Vorläufer bei Leberkrankheiten und über die Beeinflussung dieser Substanzen durch Arginin und Glukose. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 65 (1959) 688

LEBENS LAUF

Am 5. Juli 1940 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Anton Raub und seiner Frau Gertrud, geb. Röhling, in Dingelstädt im Eichsfeld geboren.

Im Herbst 1946 wurde ich in Dingelstädt eingeschult. Nach der Enteignung meines Vaters und nach der Flucht unserer Familie aus der SBZ besuchte ich von Ostern 1949 bis Ostern 1951 die Volksschule in Herne/Westf. und in Hannover. Von Ostern 1951 bis Anfang 1960 besuchte ich die Oberrealschule in Hannover. Hier legte ich im Februar 1960 auch die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1960 begann ich in München mit dem Studium der Medizin.

Nach dem Winterhalbjahr 1961 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach dem Sommerhalbjahr 1962 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Am 6. September 1965 begann ich mit dem Medizinischen Staatsexamen, am 14. Dezember 1965 beendete ich es.

